

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年2月28日 (28.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/15935 A1

(51) 国際特許分類¹: A61K 45/00, 31/4184, 31/42, 31/41, A61P 43/00, 9/10, 7/02 (74) 代理人: 青山 審, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07239 (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) 国際出願日: 2001年8月24日 (24.08.2001) (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-260881 2000年8月25日 (25.08.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 井村良視 (IMURA, Yoshimi) [JP/JP]; 〒563-0105 大阪府豊能郡豊能町新光風台1丁目6番43 Osaka (JP). 平形昌夫 (HIRAKATA, Masao) [JP/JP]; 〒651-1143 兵庫県神戸市北区若葉台3丁目14番地6 Hyogo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: FIBRINOGEN LOWERING AGENTS

(54) 発明の名称: フィブリノーゲン低下剤

(57) Abstract: Fibrinogen lowering agents containing compounds having an angiotensin II antagonism, prodrugs thereof or salts of the same. Because of having an excellent effect of lowering fibrinogen, the above fibrinogen lowering agents are useful as preventives and remedies for various diseases caused by hyperfibrinogenemia, etc.

A1
(57) 要約:

アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤を提供する。本発明のフィブリノーゲン低下剤は、優れたフィブリノーゲン低下作用を有し、高フィブリノーゲン血症などに起因する各種疾患の予防治療剤として有用である。

WO 02/15935 A1

明細書

フィブリノーゲン低下剤

5 技術分野

本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用（A II 拮抗作用）を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分として含有するフィブリノーゲン低下剤、および高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤および腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤に関する。

10

背景技術

血漿中フィブリノーゲン（F I B）濃度は、心血管障害に対する独立的危険因子の一つであり、一部のフィブレート系薬剤が血漿中フィブリノーゲン濃度を低下させることが報告されている。フェノフィブレートなどのフィブレート系薬剤は、PPAR α (peroxisome proliferator activated receptor α) 活性化を介し、血清脂質改善作用を示すと考えられているが、フェノフィブレートがラット肝臓中のF I B mRNA遺伝子の発現を抑制すること、ならびにPPAR α ノックアウトマウスの血漿中フィブリノーゲン濃度が高値を示すことなどから、フィブレート系薬剤のフィブリノーゲン濃度低下作用もPPAR α 活性化を介していると考えられている [Blood, 93(9), 2991-2998 (1999)] 。

一方、A II 拮抗作用を有する化合物は、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳卒中、腎炎などの循環器系疾患治療剤として知られており（特開平4-364171号など）、強い血管収縮作用を有する AII が AII 受容体へ作用するのを阻害することにより、持続的な降圧作用を発現することが知られている。しかしながら、A II 拮抗作用を有する化合物がフィブリノーゲン低下作用を示すことを示唆する報告はない。

発明の開示

(発明の目的)

高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する各種疾患の予防治療効果が優れ
ており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有するフ
ィブリノーゲン低下剤の開発が切望されている。

5 (発明の概要)

本発明者らは、前記したような事情に鑑み、フィブリノーゲン低下に有用な薬
剤について鋭意研究した結果、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、殊
に特定の構造式で表されるアンギオテンシンII (AII) 拮抗作用を有する化合物
が、フィブリノーゲン低下に極めて有効であることを見い出した。

10 また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物を含め、レニン-アンギオ
テンシン系阻害作用を有する化合物が高コレステロール血症を伴う高フィブリノ
ーゲン血症の予防・治療および腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治
療に有効であることを見い出した。

これらの知見に基づいて、本発明を完成するに至った。

15 すなわち、本発明は、

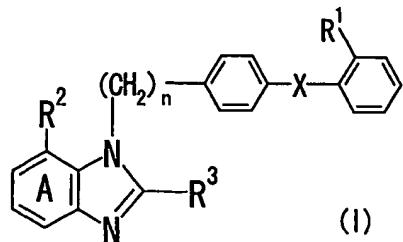
(1) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを
除く）、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなるフィブリノーゲン低下
剤；

20 (2) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物であ
る前記(1)記載の剤；

(3) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有す
る化合物である前記(1)記載の剤；

(4) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合ま
たはカルボニル基を有する化合物である前記(1)記載の剤；

25 (5) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)：



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である前記(1)記載の剤；

5 (6) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンまたはタゾサルタンである前記(1)記載の剤；

10 (7) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7カルボン酸である前記(1)記載の剤；

15 (8) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである前記(1)記載の剤；

20 (9) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7カルボン酸である前記(1)記載の剤；

(10) 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤である前記(1)記載の剤；

25 (11) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲ

ン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤；

(1 2) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が（1）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、（2）アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物、（3）レニン阻害作用を有する化合物、（4）キマーゼ阻害作用を有する化合物、および（5）アルドステロン拮抗作用を有する化合物から選ばれる1種または2種以上である前記（1 1）記載の剤；

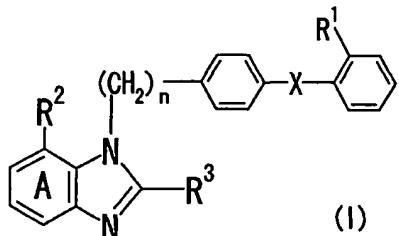
(1 3) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物である前記（1 1）記載の剤；

(1 4) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である前記（1 3）記載の剤；

(1 5) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記（1 3）記載の剤；

(1 6) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記（1 3）記載の剤；

(1 7) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式（I）：



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合してもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である前記（1 3）記載の剤；

(1 8) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである前記

(13) 記載の剤；

(19) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(13)記載の剤；

(20) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである前記(13)記載の剤；

(21) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(13)記載の剤；

(22) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(23) アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がエナラブリル、リシノブリル、オマパトリラト、サムパトリラトまたはアデカットである前記(22)記載の剤；

(24) アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がアンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物である前記(22)記載の剤；

(25) アンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物がオマパトリラトまたはサムパトリラトである前記(22)記載の剤；

(26) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がレニン阻害作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(27) レニン阻害作用を有する化合物がSPP-100である前記(26)記載の剤；

(28) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がキマーゼ阻害作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(29) キマーゼ阻害作用を有する化合物がNK3201である前記(28)

記載の剤；

(30) レニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がアルドステロン拮抗作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

5 (31) アルドステロン拮抗作用を有する化合物がSC-66100である前記(30)記載の剤；

(32) レニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラングまたはその塩を適用することを特徴とする高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療方法；

10 (33) 高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤を製造するためのレニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラングまたはその塩の使用；

15 (34) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラングまたはその塩を用いることを特徴とするフィブリノーゲンの低下方法；

(35) フィブリノーゲン低下剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラングまたはその塩の使用；

20 (36) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラングまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治疗方法；および

25 (37) 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラングまたはその塩の使用などに関する。

(発明の詳細な説明)

本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラン

グまたはそれらの塩は、フィブリノーゲン低下などに有利に使用することができる。

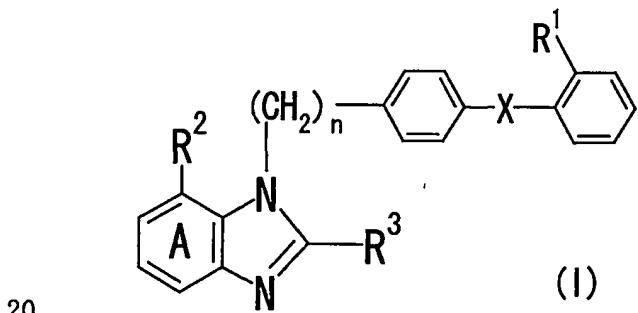
本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、
5 アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、例えば作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物などが好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成してもよい）を有する化合物などであることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体などがさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体などが好ましい。
10

15 非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-15776号公報、U.S.P.4,355,040およびU.S.P.4,340,598等に開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、U.S.P.5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、U.S.P.4,880,804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体
20
25

が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、39卷、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、前記した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、オルメサルタン (Olmesartan (CS-866)) およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好ましく用いられる。

また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式(I)：

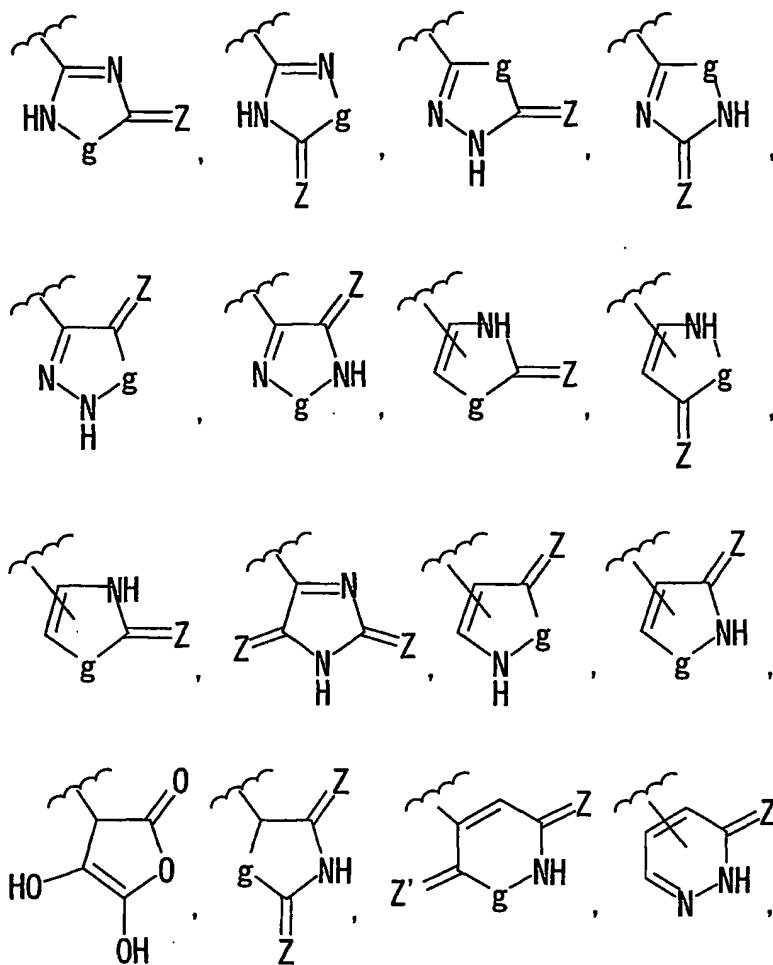


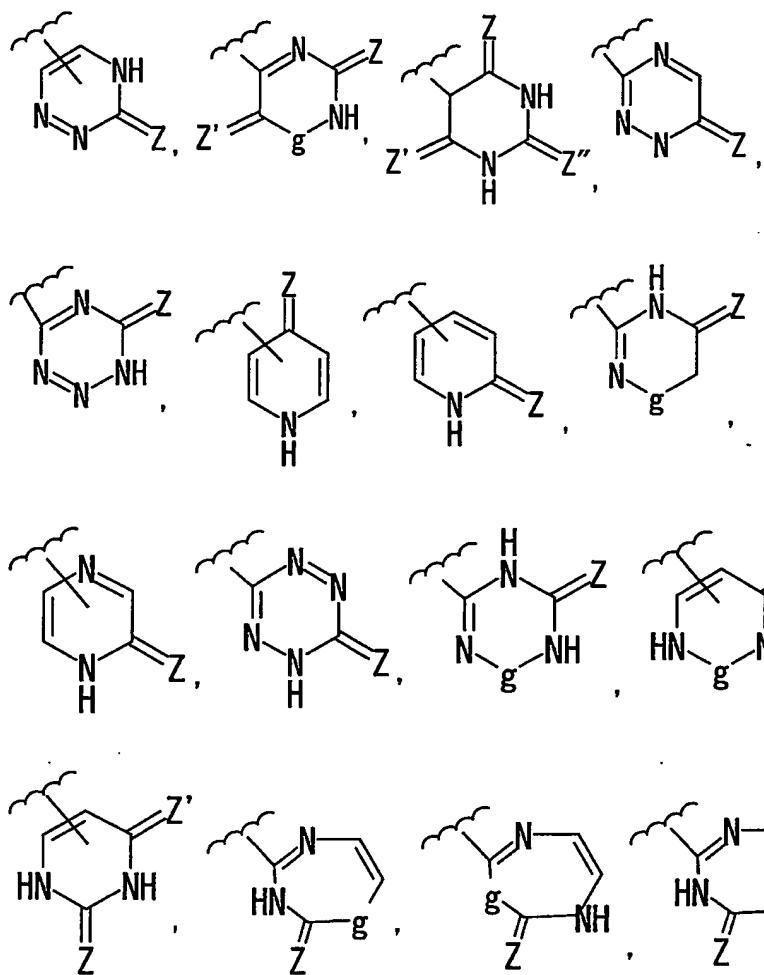
(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ

うる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。

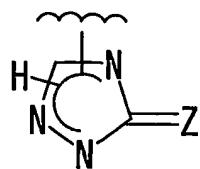
5 前記式(I)中、R¹としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基($-NH_2SO_2CF_3$)、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

10 前記した「N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

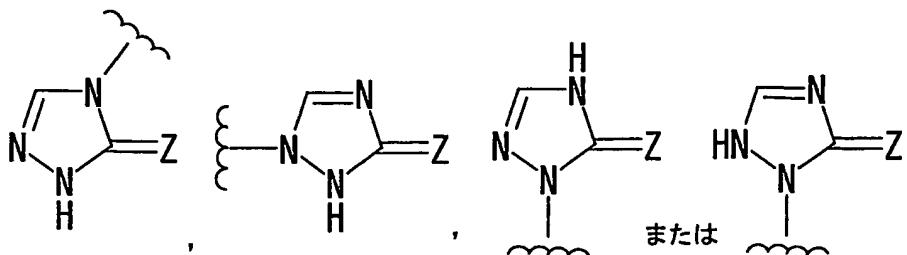




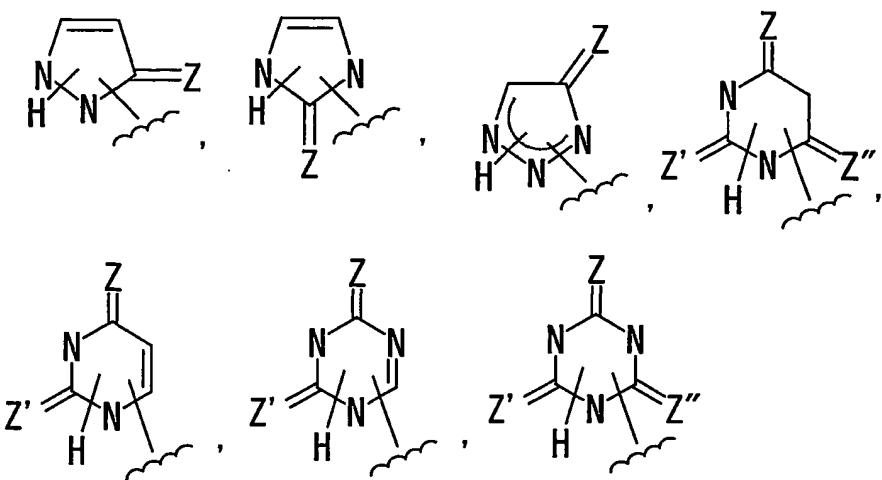
などが挙げられ、また、R¹で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、前記式中 g が—NH—などを示す場合、前記したような炭素—炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の 1 つを介して結合していく
5 もよい。例えば、R¹が



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



などが挙げられる。

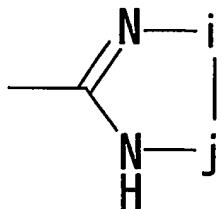
前記式中、 g は $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})\text{m}$ を示し、 $>=Z$, $>=Z'$ および $>=Z''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S, S(O), S(O)₂など）（好みしくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好みしくはカルボニル基）

を示し、 m は 0, 1 または 2 の整数を示す。

R^1 で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}$ 一や $-\text{OH}$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 R^1 で示さ

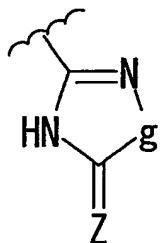
れる複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、R¹で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。

R¹で表される複素環残基としては、式：

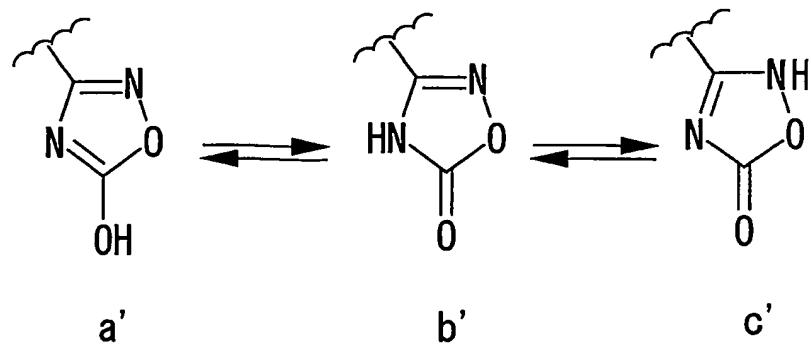


5 [式中、iは-O-または-S-を示し、jは>=O, >=Sまたは>=S(O)_mを示し、mは前記と同意義を示す]で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

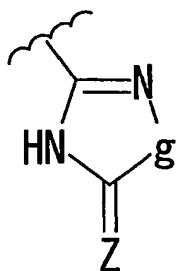
10 また、前記複素環残基（R¹）は以下に示すように互変異性体が存在する。例えば、



において、Z=O, g=Oの時



15 のようなa', b'およびc'の3つの互変異性体が存在するが式：



で示される複素環残基は前記の a'， b' および c' のすべてを含むものである。

R¹としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基またはアシル基（例、低級 (C₂₋₅) アルカノイル、ベンゾイルなど）などで保護されていてもよい。

置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基としては、例えば、（1）ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニル基1ないし3個で置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基（例、メチル、トリフェニルメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど）、（2）低級 (C₁₋₄) アルコキシ—低級 (C₁₋₄) アルキル基（例、メトキシメチル、エトキシメチルなど）、（3）式—CH (R⁴) —OCOR⁵ [式中、R⁴は（a）水素、（b）炭素数1—6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（c）炭素数2—6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または（d）炭素数3—8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなど）を示し、R⁵は（a）炭素数1—6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（b）炭素数2—6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、（c）炭素数3—8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1—3の低級アルキル基（例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペ

ンチル メチル、シクロヘキシリメチルなど)、(d) 炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{1-4})アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基
5 (例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e) 置換されていてもよいアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{1-4})アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h) 炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数3-8のシクロアルキル
10 (例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{1-4})アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシリメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{1-4})アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)
15 または(k) 置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキ

ル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など) を示す] で表される基などが挙げられる。

また、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、前記した置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシリル基（例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど）などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基（前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる）、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級 (C_{1-4}) アルコキシ、1ないし2個の低級 (C_{1-4}) アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

前記式中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆるプロドラッグ）であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基 ($-C(=N-OH)-NH_2$)、あるいは置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシリル基でそれぞれ保護された（1）カルボキシル基、（2）テトラゾリル基、（3）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ($-NHSO_2CF_3$)、（4）リン酸基、（5）スルホン酸基、（6）N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、 R^1 で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆる合成中間体）であってもよい。

R^1 としては、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル（例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど）もしくはアシリル基（例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル（好ましくは、テトラゾリル）またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル（好ましくはシアノ）が好ましく、とりわけシアノが好ましく用いられる。

前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること（好ましくは直接結合）を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級(C_{1-4})アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ などが挙げられる。

前記式中、nは1または2（好ましくは1）の整数を示す。

前記式中、環Aは置換基R²以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、（1）ハロゲン（例、F、Cl、Brなど）、（2）シアノ、（3）ニトロ、（4）置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、（5）低級(C_{1-4})アルコキシ、（6）置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、N—低級(C_{1-4})アルキルアミノ（例、メチルアミノなど）、N、N—ジ低級(C_{1-4})アルキルアミノ（例、ジメチルアミノなど）、N—アリールアミノ（例、フェニルアミノなど）、脂環式アミノ（例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N—フェニルピペラジノなど）など）、（7）式 $-CO-D'$ 〔式中、D'は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級(C_{1-4})アルコキシ、低級(C_{2-6})アルカノイルオキシ（例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど）、低級(C_{1-6})アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど）あるいは低級(C_{3-6})シクロアルコキシカルボニルオキシ（例、シクロヘキシリオキシカルボニルオキシなど）で置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシを示す〕で表わされる基、または（8）置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル（前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくはアシリル（例、低級(C_{2-5})アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1～2個同時に置換され

ていてもよいが、置換基R²以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基R²以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

5 前記式中、R²としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)としては、例えば、(1)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタノスルホン酸アミド基(-NH₂SO₂CF₃)、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基(前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル基」と同様なものが挙げられる)もしくはアシル基(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

10 R²としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式-CO-D [式中、Dは(1)水酸基、(2)置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N, N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノなど)または(3)置換されていてもよいアルコキシ(例、(i)アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N, N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₆)アルコキシ、低級(C₁₋₆)アルキルチオ、低級(C₃₋₈)シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル(例、5-メチル-2-オキゾ-1, 3-ジオキソレン-4-イルなど)で置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基、または(ii)式-O-CH(R⁶)-OCOR⁷ [式中、R⁶は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしく

は分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど) を示し、R⁷は (a) 炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n – プロピル、イソプロピル、n – ブチル、イソブチル、sec – ブチル、t – ブチル、n – ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど) 、 (b) 炭素数 2 – 6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、 (c) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1 – 4}) アルキル、低級 (C_{1 – 4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1 – 3 の低級アルキル基 (例、ベンジル、p – クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリメチルなど) 、 (d) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1 – 4}) アルキル、低級 (C_{1 – 4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2 – 3 の低級アルケニル基 (例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど) 、 (e) 置換されていてもよいアリール基 (例、フェニル、p – トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1 – 4}) アルキル、低級 (C_{1 – 4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) 、 (f) 炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n – プロポキシ、イソプロポキシ、n – プトキシ、イソブトキシ、sec – ブトキシ、t – ブトキシ、n – ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど) 、 (g) 炭素数 2 – 8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基 (例、アリロキシ、イソブテニロキシなど) 、 (h) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシなど) 、 (i) 炭素数 3 – 8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1 – 4}) アルキル、低級 (C_{1 – 4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1 – 3 の低級アルコキシ基

(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシリメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、イソプロボキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{1-4})アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{1-4})アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基など}を示す]で表される基などが挙げられる。

R^2 としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、 $-COOH$ 及びその塩、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-COOtBu$ 、 $-COOPr$ 、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチリロキシメトキシカルボニル、イソブチリロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチリロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、 COO^- 、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

前記 R^2 としては、式 $-CO-D$ [式中、Dは(1)水酸基または(2)アル

キル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 (C_{2-6}) アルカノイルオキシ（例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど）、低級 (C_{3-8}) シクロアルカノイルオキシ、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど）、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシカルボニロキシ（例、シクロヘキシリオキシカルボニルオキシなど）、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す] で表わされる基が好ましく、なかでも低級 (C_{1-4}) アルキル（好ましくは、メチルまたはエチル）でエステル化されたカルボキシルが好ましい。

前記式中、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合してもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、（1）アルキル基、（2）アルケニル基、（3）アルキニル基、（4）シクロアルキル基、（5）アリール基、（6）アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記（1）のアルキル基としては、炭素数1～8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。

前記（2）のアルケニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどが挙げられる。

前記（3）のアルキニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどが挙げられる。

前記（4）のシクロアルキル基としては、炭素数3～6程度の低級シクロアルキルが挙げられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

前記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、N-低級 (C_{1-4}) アル

キルアミノ、N,N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₄)アルコキシ基、低級(C₁₋₄)アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニルー低級(C₁₋₄)アルキルなどが挙げられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどが挙げられる。

前記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノなど)、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)、低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級(C₁₋₄)アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。

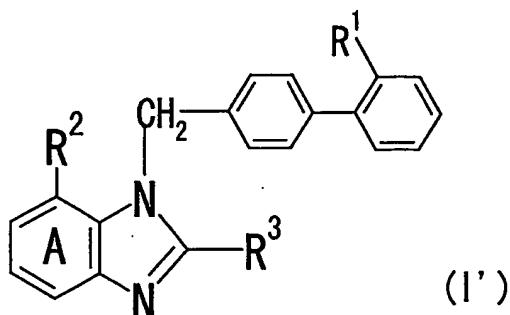
前記したなかでも、R³で表される「ヘテロ原子を介して結合してもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級(C₁₋₄)アルコキシ基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₂₋₅)アルケニル基など)が好ましく、とりわけ、低級(C₁₋₅)アルキル(より好ましくは、エチル)が好ましい。

R³で表される「ヘテロ原子を介して結合してもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、-O-、-S(O)m-[mは0ないし2の整数を示す]、-NR'-[R'は水素原子または低級(C₁₋₄)アルキルを示す]などが挙げられ、なかでも-O-が好ましく用いられる。

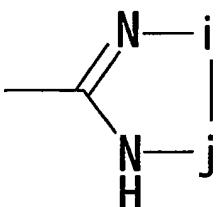
前記したなかでも、R³としては、-O-、-S(O)m-[mは0ないし2の整数を示す]または-NR'-[R'は水素原子または低級(C₁₋₄)アルキルを示す]を介して結合してもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級(C₁₋₄)アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₂₋₅)アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₁₋₅)アルコキシ(より好ましくは、エトキシ)が好ましい。

式(I)で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物のなかでも、

式(I')：



(式中、R¹は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式：



5

[式中、iは-O-または-S-を示し、jは>=O、>=Sまたは>=S

(O) mを示し、mは前記と同意義を示す]で表される基を示し、環Aは置換基R²以外に置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキルなど)

10 またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環(好ましくは、置換基R²以外に置換基を有さないベンゼン環)を示し、R²は式-CO-D [式中、Dは

(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルカノイルオキシ、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニルオ

15 キシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級(C₁₋₄)アルコキシまたは低級(C₃₋₈)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルコキシを示す]で表わされる基を示し、

20 R³は-O-、-S(O)_m-[mは0ないし2の整数を示す]または-NR' -[R'は水素原子または低級(C₁₋₄)アルキルを示す]を介して結合してい

てもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基 (好ましくは、低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ; より好ましくは、エトキシ) を示す。] で表されるベンズイミダゾールー7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシー-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾールー7-カルボン酸 [Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシー-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾールー7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil]、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシー-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾールー7-カルボキシラート、2-エトキシー-1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾールー7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

前記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等) などとの塩

が挙げられる。

アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、⁵p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、A I I 拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりA I I 拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてA I I 拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてA I I 拮抗化合物に変化する化合物をいう。A I I 拮抗化合物のプロドラッグとしては、A I I 拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、A I I 拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、¹⁰t e r t-ブチル化された化合物など）；A I I 拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、A I I 拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；A I I 拮抗化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、A I I 拮抗化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエス¹⁵テル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエス²⁰テル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってA I I 拮抗化合物から製造することができる。

また、AII拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件でAII拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、AII拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

5 式(I)で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して、フィブリノーゲン低下剤として用いることができる。

10 ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固体製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

15 賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

20 滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、25 デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リングル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

5 溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

10 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；
15 例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

20 無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

25 抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、徐放性注射剤、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、陰坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

医薬組成物中における式（I）で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩の含有量は、組成物全量に対して約0.001重量%～約95重量%、好ましくは約0.1重量%～約70重量%である。

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、ブルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE [オイドラギットE (商品名)、ロームファルマ社]、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；フルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL [オイドラギットL (商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマーLD [オイドラギットL-30D55 (商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマーS [オイドラギットS (商品名)、ロームファルマ社]などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS [オイドラギットRS (商品名)、ロームファルマ社]、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液 [オイドラギットNE (商品名)、ロームファルマ社]などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

前記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リングル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植

物油、プロピレングリコール等) などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤(例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、ベンジルアルコール等)等の添加物を用いてもよい。

5 本発明の医薬組成物は、好ましくは徐放性製剤に製剤化される。

かかる徐放性製剤としては例えば、

[1] 式(I)で表される化合物またはその塩、および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤、

10 [2] 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である[1]記載の徐放性製剤、

[3] α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である

[1]記載の徐放性製剤、

[4] 乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0~40/60である[3]

記載の徐放性製剤、

15 [5] 重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である[2]記載の徐放性製剤、

[6] 注射用である[1]記載の徐放性製剤、

[7] 多価金属を含有してなる[1]記載の徐放性製剤、

[8] 多価金属が亜鉛である[7]記載の徐放性製剤、または

20 [9] 式(I)で表される化合物またはその塩、生体内分解性ポリマーおよび多価金属を含有してなる徐放性製剤が挙げられる。

かかる徐放性製剤はE P-A-1058541に記載の方法に準じて製造、使用される。

さらに別の態様の徐放性製剤としては

25 [1] 式(I)で表される化合物またはその塩、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤、

[2] 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である[1]記載の徐放性製剤、

[3] α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸ーグリコール酸重合体である
[2] 記載の徐放性製剤、
[4] 乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0~40/60である [3]
記載の徐放性製剤、
5 [5] 重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である [2] 記載の
徐放性製剤、
[6] 注射用である [1] 記載の徐放性製剤、
[7] 多価金属が亜鉛である [1] 記載の徐放性製剤、
[8] 多価金属化合物が酸化亜鉛である [1] 記載の徐放性製剤、
10 [9] さらに多価金属を含有してなる [1] 記載の徐放性製剤、または
[10] 多価金属が亜鉛である [9] 記載の徐放性製剤が挙げられる。
かかる徐放性製剤はPCT/JP01/01191に記載の方法に準じて製造、使用される。
式(I)で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩の投与量は、
投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動
物、特に高フィブリノーゲン血症の成人(体重50kg)に経口投与する場合、
15 有効成分である式(I)で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される
塩を通常1回量として約0.001~500mg、好ましくは0.1~50mg
であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。
本発明のフィブリノーゲン低下剤は、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、
20 ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対し、フィブリノーゲンが
関与する疾患の予防および治療剤として用いられる。ここで、フィブリノーゲン
が関与する疾患として、フィブリノーゲンの存在により発症し、フィブリノーゲン
低下作用を介して治療される疾患である。このような疾患としては、例えば、
心肥大、鬱血性を含む慢性心不全、狭心症、不整脈、心筋梗塞、ネフローゼ患者
25 の高フィブリノーゲン血症に起因する虚血性心疾患、無症候性脳血管障害、一過性
性脳虚血発作、RIND、脳卒中、脳血管性痴呆、脳血栓症急性期の神経症候、ラク
ナ梗塞、緩徐に進行する脳血栓症、高フィブリノーゲン血症に起因する虚血性脳
および心疾患、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症(神経症候、
精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など)、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、

静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、透析患者の高フィブリノーゲン血症による虚血性脳および心疾患、ネフローゼ患者の高フィブリノーゲン血症による腎機能の悪化、放射線照射により腎症を含む臓器障害、エンドトキシンショックによる急性腎不全、虚血による急性腎不全、腎糸球体へのフィブリン沈着による腎疾患の悪化、血液透析、その他体外循環装置使用時の血液凝固予防、輸血および血液検査の際の血液凝固予防、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、アテローム性を含む動脈硬化症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、突発性難聴、心原性ショックあるいは心房細動による肺塞栓症および脳塞栓症、深部静脈血栓症、深部静脈血栓症による脳塞栓症および肺塞栓症、肺塞栓症、間欠性跛行、振動病、褥瘡、静脈血栓症、動脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、関節置換術時の静脈血栓症、各種癌の血栓およびフィブリン依存性転移に対する予防、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、経皮的冠動脈血行再開術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚および血栓による血管閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の臓器障害・血管肥厚、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、閉塞性末梢循環障害、虚血性脳循環障害、慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症など）における四肢潰瘍、安静時疼痛並びに冷感、下肢壞疽、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害、代謝障害（肥満症、シンドロームX、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常など）、中枢神經障害（脳梗塞などの障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、自律神經機能障害、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神症状、急性炎症反応、網膜症、腎症、神經障害、大血管障害などの糖尿病合併症、慢性関節リュウマチ、アレルギー性鼻炎、アナフィラキシー、膠原病、全身性エリテマトーデスによる腎不全、慢性を含む肝炎、肝硬変、川崎病、妊娠時の血栓症、経口避妊薬服用時の血栓症、敗血症、敗血症による急性腎不全、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群、メニエール症候

群、めまい、平衡障害、嚥下障害、難聴、ケロイド、血管腫など；あるいは、高フィブリノーゲン血症に起因すると考えられる循環器疾患、脳血管障害、腎・泌尿器疾患、動脈硬化性疾患、眼疾患、代謝・栄養障害、神経変性疾患、中枢神経障害、内分泌障害、炎症性疾患、アレルギー疾患、肝臓疾患、消化器疾患、血液・造血器疾患、骨疾患、腫瘍、婦人科疾患、男性性器疾患、呼吸器疾患、環境・職業性因子による疾患、感染症、毒血症、耳鼻咽喉疾患、皮膚疾患などが挙げられる。
5

また、本発明には、レニンーアンгиотенシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害（例、糸球体腎炎、糸球体硬化症、間質性腎炎、腎硬化症、多囊胞性腎症などに伴う腎機能障害）を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤も包含される。

用いるレニンーアンгиотенシン阻害作用を有する化合物としては、例えば、
10 ①前記したA II拮抗化合物、②アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害作用
15 を有する化合物、③レニン阻害作用を有する化合物、④キマーゼ阻害作用を有する化合物、および⑤アルドステロン拮抗作用を有する化合物からなる群から選ばれる1種または2種以上（好ましくは2～3種）が挙げられる。

ACE阻害活性を有する化合物としては、蛋白尿抑制作用について多数の報告があるエナラプリル(enarapril)、リシノプリル(lisinopril)、オマパトリラト[omapatrilat (BMS-186716)]や、ACEの阻害作用とNEP(中性エンドペプチダーゼ)の阻害作用とを併せ持つ化合物(プロテアーゼ阻害薬)が挙げられる。
20

ACEの阻害作用とNEPの阻害作用とを併せ持つ化合物は、アンジオテンシンIIの生成を阻害すると同時に、心房性Na利尿ペプチド(ANP; 体液量減少および血管拡張作用を有する)の分解を阻害して高血圧症を治療する薬剤として知られ、また、不全治療薬としての有用性も期待される化合物で、例えば、前記したオマパトリラト(omapatrilat)、サムパトリラト[sampatrilat (UK-81252; Pfizer)]等が挙げられる。

レニン阻害作用を有する化合物としては、例えば、SPP-100 (Novartis) 等が

挙げられる。

キマーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、NK3201(日本化薬)等が挙げられる。

アルドステロン拮抗作用を有する化合物としては、例えば、SC-66100
5 (Pharmacia) 等が挙げられる。

これらの化合物のプロドラッグ、塩も同様に使用できる。かかるプロドラッグあるいは塩としては前記A II 拮抗作用を有する化合物で例示したものと同様のものが挙げられる。

レニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたは
10 その塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど）に対して、高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤として用いることができる。

15 「高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤」は、「高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤」、「腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤」および「高コレステロール血症および腎障害」の両疾患を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤を包含する。

20 ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、前記「A II 拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤」で例示したものと同様のものが挙げられる。

25 医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、徐放性注射剤、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

医薬組成物中におけるレニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩の含有量は、組成物全量に対して約0.001重量%～約9.5重量%、好ましくは約0.1重量%～約7.0重量%である。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。上記各種製剤は前記「AII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤」に例示した方法に準じて製造できる。

レニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の成人（体重50kg）に経口投与する場合、有効成分であるレニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を通常1回量として約0.001～500mg、好ましくは0.1～50mgであり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

レニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物は、例えばアンギオテンシンIIの腎血行力学的作用によって引き起こされる腎障害、例えば糸球体基底膜のサイズ選択機能（高分子物質すなわち蛋白質に対する透過性）障害に基づく透過性亢進をレニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物が抑制し、蛋白尿減少作用を誘引することによって腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の優れた予防・治療剤として用いることができる。

さらに、レニンーアンギオテンシン阻害作用を有する化合物は、蛋白尿減少作用により、蛋白尿により血漿蛋白質が減少し、肝臓でのコレステロール合成および血漿蛋白の合成が亢進することにより生じる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の優れた予防・治療薬として用いることができる。

本発明のフィブリノーゲン低下剤、および高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤は、抗血栓薬または血栓溶解剤と併用してもよい。

また、その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、HMG-C₆A還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase）阻害薬、インシ

5 ュリン感受性改善薬、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、婦人科疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。

10

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラーゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体などである。

15 また、以下の各種治療薬との組み合わせも可能である。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）〕、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）〕、GP IIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕など；

脳循環・代謝改善薬：メクロフェノキサート、トラピジル、ペントキシフィリンなど；

頭蓋内浮腫治療剤：グリセリン（グリポーゼ）など；

25 末梢動脈閉塞症治療剤：アルガトロバン（スロンノン）、シロスタゾール（プレタール）、プロスタグラランジン製剤（プロスタンデインなど）、5-HT2拮抗薬（サルボグレル）など；

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネットロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイ

ン酸エナラプリル（レニベース）など）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など】など；

慢性心不全治療薬：強心薬【例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など】、利尿薬【例、フロセミド（ラシックス）、スピロノラクトン（アルダクトン）など】、ACE阻害薬、【例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）など】、Ca拮抗薬【例、アムロジピンなど】および β 受容体遮断薬など；

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など；

骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤【例、結合型エストロゲン（プレマリン）など】、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤【例、メナテトレノン（グラケー）など】、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンA1、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）、インスリン様成長因子-1及び2（IGF-1, -2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、(2R,4S)-(-)-N-[4-(diethoxypyrophorylmethyl)phenyl]-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等）など；

糖尿病治療薬：アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクリン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類など；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシンナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）な

ど；

ネフローゼ症候群治療薬：通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）、チロピジン、クロビドグレル、FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる；

HMG-C_oA還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬（例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬など；これらの薬物は、組み合わせて投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る；

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、啞硝酸剤など；

心筋保護薬：心臓ATP-K用開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など；

抗炎症薬：アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤〔例、インドメタシンなど〕、ステロイド剤〔例、デキサメタゾンなど〕など；

抗アレルギー薬：抗ヒスタミン薬〔例、マレイン酸クロルフェニラミンなど〕、刺激療法剤〔例、ブシラミンなど〕、その他塩酸アゼラスチン、セラトロダスト、トラニラスト、オキサトミド、強力ネオミノフ挙げンシー、トラネキサム酸、マル酸ケトチフェンなど；

抗腫瘍薬：アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生素質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など；

中枢神経系作用薬：抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、

抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など；

婦人科疾患治療薬：[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リューブロリン、ダナゾールなど)]など；

感染症治療薬：[例、抗生素質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフォゾプラン、アンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤(ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類)など]など；

その他に抗肥満薬(マジンドールなど)、抗リューマチ薬など；

これらの各種薬剤とは、同時にまたは時間をおいて併用することができる。

これらの薬剤を組み合わせて用いる場合、各薬物を別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬に含まれる。

実施例

以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

本発明におけるレニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物（例、AII拮抗作用を有する化合物またはその塩）を有効成分として含有するフィブリノーゲン低下剤、あるいは高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症および／または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤は、例えば5次のような処方によって製造することができる。

実施例1 カプセル剤

(1) カンデサルタン シレキセチル	30 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
	1カプセル 200 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例2 錠剤

(1) カンデサルタン シレキセチル	30 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターチ	150 mg
(3) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	1錠 250 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

実験例1 フィブリノーゲン低下作用

方法：

高コレステロール血症および腎障害を自然発症する雄性自然発症高コレステロール血症(SHC)ラット(10週齢)にカンデサルタン・シレキセチル(TCV-116) [0.5%メチルセルロース100cp懸濁液; 1mg/kg(2ml/kg)]を1日1回6週間にわたり連日経口投与した。対照群(vehicle投与群)には0.5%メチルセルロース100cpを2ml/kg投与した。血漿中フィブリノーゲン濃度は下記にしたがって測

定した。投与終了時に、腹部大動脈よりクエン酸ナトリウム溶液（チトラール、山之内製薬、最終濃度0.38%）存在下で採血し、3000rpm、室温で20分間遠心分離して血漿を得た。血漿中フィブリノーゲン濃度は、ラットフィブリノーゲン（Sigma F-6755）を標準にして、フィブリノーゲンテストRD（ロシュ・ダイアグノスティックス社）を用いて血液凝固計（SARSTEDT社 B-10）により測定した。

結果：

結果を表1に示す。

表1

S HC ラットにおけるTCV-116の血漿中フィブリノーゲン濃度に対する影響

	対照群 (vehicle投与群)	TCV-116 1mg/kg/day投与群
フィブリノーゲン		
濃度 (mg/dl)	4 9 6 . 4 ± 2 1 . 9	3 5 4 . 0 ± 2 9 . 1 **

** : p<0.01 vs vehicle by Student's t-test (Mean±SE, n=5)

表1の結果からも明らかなように、カンデサルタン・シレキセチル（TCV-116）1mg/kg/day投与群では、対照群（vehicle投与群）と比較して、有意な血漿中フィブリノーゲン濃度低下作用が認められた。

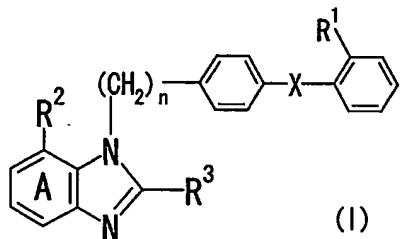
20

産業上の利用可能性

本発明のフィブリノーゲン低下剤、または高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤は、優れたフィブリノーゲン低下作用を有し、高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症、さらに高フィブリノーゲン血症などに起因する各種疾患の予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

1. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤。
- 5 2. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項1記載の剤。
3. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項1記載の剤。
4. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項1記載の剤。
- 10 5. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)：



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合してもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である請求項1記載の剤。

- 15 6. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項1記載の剤。
7. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。
- 25 8. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシリオキ

シカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシー-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項 1 記載の剤。

9. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が 2-エトキシー-1-[[2'-(2, 5-ジヒドロー-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項 1 記載の剤。

10. 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

11. レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤。

12. レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が (1) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、(2) アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物、(3) レニン阻害作用を有する化合物、(4) キマーゼ阻害作用を有する化合物、および (5) アルドステロン拮抗作用を有する化合物から選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 1 記載の剤。

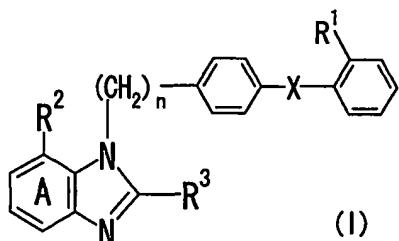
13. レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物である請求項 1 1 記載の剤。

14. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項 1 3 記載の剤。

15. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項 1 3 記載の剤。

16. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項 1 3 記載の剤。

17. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式 (I) :



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である請求項13記載の剤。

18. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項13記載の剤。

19. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項13記載の剤。

20. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項13記載の剤。

21. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項13記載の剤。

22. レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物である請求項11記載の剤。

23. アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がエナラブリル、リ

シノプリル、オマパトリラト、サムパトリラトまたはアデカットである請求項2
2記載の剤。

24. アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がアンギオテンシン
変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物で
ある請求項2記載の剤。
5

25. アンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害
作用とを併せ持つ化合物がオマパトリラトまたはサムパトリラトである請求項2
4記載の剤。

26. レニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がレニン阻害作用
10 を有する化合物である請求項1記載の剤。

27. レニン阻害作用を有する化合物がSPP-100である請求項26記載
の剤。

28. レニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がキマーゼ阻害作
用を有する化合物である請求項1記載の剤。

29. キマーゼ阻害作用を有する化合物がNK3201である請求項28記載
15 の剤。

30. レニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がアルドステロン
拮抗作用を有する化合物である請求項1記載の剤。

31. アルドステロン拮抗作用を有する化合物がSC-66100である請求
20 項30記載の剤。

32. レニンーアンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッ
グまたはその塩を適用することを特徴とする高コレステロール血症を伴う高フィ
ブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療方法。

33. 高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴
25 う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤を製造するためのレニンーアンギオテ
ンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩の使用。

34. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを
除く）、そのプロドラッグまたはその塩を用いることを特徴とするフィブリノー
ゲンの低下方法。

35. フィブリノーゲン低下剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩の使用。

36. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療方法。
5

37. 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/4184, 31/42, 31/41, A61P43/00, 9/10, 7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/4184, 31/42, 31/41, A61P43/00, 9/10, 7/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CPLIS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K. SUGIMOTO et al., "Effect of renin-angiotensin system block ade on plasma fibrinogen concentration in rats with nitric oxide synthesis inhibition", Portland Press Proc., (1998), Vol.15 (Biology of Nitric Oxide, Part 6), page 155	11,12,22,24,33
A	R. FOGARI et al., "ACE Inhibition But Not Angiotensin II Antagonism Reduces Plasma Fibrinogen and Insulin Resistance in Overweight Hypertensive Patients", Journal of Cardiovascular Pharmacology, (1998), Vol.32, No.4, pages 616 to 620	1-10,13-21,23, 25,26,28,30, 35,37
X	J. PAPADAKIS et al., "Effect of Hypertension and its Treatment on Lipid, Lipoprotein(a), Fibrinogen, and Bilirubin Levels in Patients Referred for Dyslipidemia", Am. J. Hypertens., (1999), Vol.12, pages 673 to 681	11,12,22,24,33
A		1-10,13-21,23, 25,26,28,30, 35,37
Y		1-25,33,35,37
A		26,28,30
X	WO 99/44590 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 September, 1999 (10.09.99), the whole document; especially, Claims & JP 11-315034 A & EP 1058541 A	1-21,33,35,37

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"	Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
 31 October, 2001 (31.10.01)

Date of mailing of the international search report
 13 November, 2001 (13.11.01)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07239

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/65500 A1 (Bristol-Myers Squibb Company), 23 December, 1999 (23.12.99), the whole document & EP 1087775 A1 & US 6248729 A	1-25, 33, 35, 37
Y	EP 612523 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 August, 1994 (31.08.94), the whole document; especially, Claims & JP 6-305966 A & US 5508297 A	1-21, 33, 35, 37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07239

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 32,34,36
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 32, 34 and 36 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.: 27,29,31
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The compounds as set forth in claims 27, 29 and 31 are not described in general names. Moreover, it cannot be considered that the above compounds indicated by these names were a common technical knowledge for a person skilled in the art at the time of the application of the present case. Namely, these compounds were unclear. Such being the case, no meaningful international search can be practiced thereon.
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07239

Claims 1, 10 to 13, 22, 24, 26, 28, 30, 33, 35 and 37 relate to remedies containing as the active ingredient compounds which are defined exclusively by desired properties such as "angiotensin II antagonism", "effect of inhibiting the renin-angiotensin system" and "inhibition of angiotensin converting enzyme". Although any compounds having such properties are involved in the scopes of these claims, it is recognized that only small part of these compounds are exclusively supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Claims 2 to 4 and 14 to 16 relate to remedies containing as the active ingredient compounds which are defined exclusively by desired properties such as "angiotensin II antagonism", "effect of inhibiting the renin-angiotensin system" and "inhibition of angiotensin converting enzyme" and partial structures insufficient for specifying the whole structure of the compounds such as "nonpeptidic", "having oxygen atom" and "having ether bond or carbonyl group". Although any compounds having such properties and partial structures are involved in the scopes of these claims, it is recognized that only small part of these compounds are exclusively supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Such being the case, the search has been made on therapeutics for fibrinogenemia, etc. as described in these claims containing compounds the names or structural formulae are described in the claims in practice. Claims 5 to 9, 17 to 21, 23 and 25 have been completely searched.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/07239

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K45/00, 31/4184, 31/42, 31/41, A61P43/00, 9/1
0, 7/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K45/00, 31/4184, 31/42, 31/41, A61P43/00, 9/1
0, 7/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1940-1992年
日本国公開実用新案公報	1971-1992年
日本国登録実用新案公報	1994-1996年
日本国実用新案登録公報	1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CPLIS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	K SUGIMOTO et. al., Effect of renin-angiotensin system block ade on plasma fibrinogen concentration in rats with nitric o xide synthesis inhibition., Portland Press Proc., 1998, Vol. 15(Biology of Nitric Oxide, Part 6)P. 155	11, 12, 22, 24, 33
A		1-10, 13-21, 23, 25, 26, 28, 30, 35, 37
X	FOGARI R et. al., ACE Inhibition But Not Angiotensin II Antagonism Reduces Plasma Fibrinogen and Insulin Resistance in Overweight Hypertensive Patients., Journal of Cardiovascular	11, 12, 22, 24, 33
A		1-10, 13-21, 2

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 31.10.01	国際調査報告の発送日 13.11.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	Pharmacology, 1998, Vol. 32, No. 4, P. 616-620	3, 25, 26, 28, 30, 35, 37
Y	PAPADAKIS J. et. al., Effect of Hypertension and its Treatment on Lipid, Lipoprotein(a), Fibrinogen, and Bilirubin Levels in Patients Referred for Dyslipidemia., Am. J. Hypertens., 1999, Vol. 12, P. 673-681	1-25, 33, 35, 37
A		26, 28, 30
X	WO 99/44590 A1(Takeda Chemical Industries, Ltd.)10.Sep.1999 (10.09.99)whole document, especially claims & JP 11-315034 A & EP 1058541 A1	1-21, 33, 35, 37
Y	WO 99/65500 A1(Bristol-Myers Squibb Company)23.Dec.1999(23.12.99)whole document & EP 1087775 A1 & US 6248729 A	1-25, 33, 35, 37
Y	EP 612523 A1(Takeda Chemical Industries, Ltd.)31.Aug.1994(31.08.94)whole document, especially claims & JP 6-305966 A & US 5508297 A	1-21, 33, 35, 37

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 32, 34, 36 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 32, 34, 36 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 27, 29, 31 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

請求項 27, 29, 31 に記載の化合物は一般名称で記載されておらず、また、当該名称で示される化合物が出願時に当業者の技術常識になっていたものとも認められず不明確であるから、有意義な国際調査をすることができない。

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1、10～13、22、24、26、28、30、33、35、37は、「アンギオテンシンII拮抗作用」、「レニンーアンギオテンシン系阻害作用」、「アンギオテンシン変換酵素阻害」などという所望の性質のみにより定義された化合物を有効成分とする治療剤に関するものである。そして、これらの請求の範囲は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物を含有する治療剤のうち、ごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

請求の範囲2～4、14～16は、「アンギオテンシンII拮抗作用」、「レニンーアンギオテンシン系阻害作用」、「アンギオテンシン変換酵素阻害」などという所望の性質と、「非ペプチド性」、「酸素原子を有する」、「エーテル結合又はカルボニル基を有する」なる、化合物の全体の構造を特定するには不十分な部分構造のみにより定義された化合物を有効成分とする治療剤に関するものである。そして、これらの請求の範囲は、そのような性質及び部分構造を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物を含有する治療剤のうち、ごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

したがって、本調査は、請求の範囲に具体的にその名称や構造式が記載されている化合物を有効成分として含有するフィブリノーゲン血症等の請求の範囲に記載の治療用途剤について行った。また、請求の範囲5～9、17～21、23、25については、完全な調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.